

<p>87-316437/45 B03 SHOW 25.03.86 SHOWA DENKO KK (ZELI-) 25.03.86-JP-066611 (01.10.87) A61k-31/37 C07d-307/62 Dr ps for corneal diseases - contg. L-ascorbate 2-phosphate magnesium ester C87-134615</p>	<p>B(5-B1M, 12-L4, 12 7 B0115</p>
<p>Full Patentees: Zelia Kagaku KK; Showa Denko KK.</p> <p>Drops for corneal diseases contain as active component L-ascorbic acid 2-phosphate ester magnesium salt (I) pref. at 0.05-1.0 w/v%.</p> <div data-bbox="105 315 738 567"> </div> <p>USE/ADVANTAGE Glutathione and FAD been used as drops for corneal</p>	<p>diseases, but glutathione must be dissolved in a solution before use, and the effect of both substances is insufficient.</p> <p>L-Ascorbic acid is unstable in aq. solution, but in view of the large amount of L-ascorbic acid in the eyes it is expected to be effective against corneal diseases.</p> <p>A safe and effective medicine for corneal diseases is now provided by making a stable deriv. of L-ascorbic acid.</p> <p>PREPARATION The drops are made as conventionally. (I) is dissolved in sterile distilled water; the soln. is filtered and is filled in a container under sterile conditions. If necessary, other medicines such as boric acid can be incorporated.</p> <p>EXAMPLE (I) (0.5 g) was dissolved in sterile water (100 ml). The soln. was filtered. The filtrate was packed in 5 ml portions in plastic containers.</p> <p>Administration of a few of the drops contg. (I) was more effective against injury of cornea than FAD or glutathione. (3ppW45DAHDwgNo0/0). J6223117-A</p>
<p>87-316438/45 A96 B03 HISM 12.03.86 HISAMITSU PHARM KK *J6 2223-118-A 12.03.86-JP-055817 (01.10.87) A61k-09/06 A61k-31/44 Pharmaceutical cream for topical admin. - contains ibuprofen piconol, hydrophilic polymer, nonionic surfactant, water etc. C87-134616</p> <p>A cream compsn. for external application comprises ibuprofen piconol (I) as active substance, hydrophilic polymers, non-ionic surfactants, oils, pH-adjusting agents and water as a base.</p> <p>USE/ADVANTAGE (I) (2-(p-isobutylphenyl)-propionic acid 2-pyridinyl-methyl ester) is a remedy for skin diseases such as atopic dermatitis, chronic eczema, herpes zoster or acne.</p> <p>(I) has been administered as a cream, but the stability and ability to retain moisture have been insufficient. The present compsn. overcomes these defects.</p> <p>PREFERRED COMPOSITION Content of (I) is 0.5-3 wt.%. Composition of the base is hydrophilic polymer (0.1-5 wt.%) non-ionic surfactant (0.5-10 wt.%), oil (3-40 wt.%), pH-</p>	<p>A(12-V1, 12-V4C) B(4-C3B, 4-C3C, 5-A1B, 7-D4C, 10-B3B, 10-C4C, 10-D3, 10-E4C, 10-E4D, 10-G2, 12-A7, 12-M2B) 12 B0116</p> <p>adjusting agent (0.05-3 wt.%) and water (65-95 wt.%).</p> <p>PREFERRED MATERIALS The polymer is a carboxyvinyl polymer.</p> <p>The nonionic surfactant is polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene alkyl ether, etc. (esp. of high HLB value).</p> <p>The oil is isopropyl palmitate, glycerin monocaprylate, stearic acid diethanolamide, 2-octyldodecanol, glycerin, ethylene glycol, etc.</p> <p>The pH-adjusting agent is sodium hydroxide, triethanolamine, etc.</p> <p>EXAMPLE Propylene glycol caprylate (5g), squalane (1.5g), polyoxyethylene (20)-sorbitan monostearate (5g) and methyl paraben (0.2g) were added to (I) (1g). The mixt. was heated to 50°C to dissolve uniformly.</p> <p>Carboxyvinyl polymer (1g) was dissolved in water (75.9g) and the oily (I) solution was added to emulsify.</p> <p>Diisopropanolamine (0.4g) previously dissolved in water (10g) was added and mixed to obtain a cream. (6ppW45DAHDwgNo0/0). J6223118-A</p>
<p>87-316439/45 A96 B02 HISM 25.02.86 HISAMITSU PHARM KK *J6 2223-119-A 25.02.86-JP-040987 (01.10.87) A61k-09/06 A61k-31/44 Cream preparations for external application - contain (methyl-piperidine)-4H-benzo-cyclohepta thiophenone or its salts, hydrophilic polymers, nonionic surfactants dissolving aid etc. C87-134617</p> <p>A cream preparation for external application comprises ketotifen (I), or its salts as an active substance, hydrophilic polymers, non-ionic surfactants, dissolving aid, neutralizing agent and water as a base.</p> <p>USE/ADVANTAGE (I) (4-(1-methyl-4-piperidylene)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-one) has antihistaminic, anti-SRS-A and broad-spectrum antiallergic activities.</p> <p>(I) has been administered as an oral preparation or a cream, but previous creams have been unstable to heat, had insufficient percutaneous absorption or not had lasting effect.</p> <p>The present cream overcomes these defects by using a specific base compsn.</p> <p>PREFERRED COMPOSITION Content of (I) is 0.01-5 wt.%. Composition of the base is</p>	<p>A(12-V1) B(4-C3B, 4-C3C, 5-A1B, 6-B2, 7-A2, 10-B3B, 10-E4B, 10-E4C, 10-E4D, 10-G2, 10-J2, 12-D2, 12-D6, 12-M2A, 12-M2F) B0117</p> <p>hydrophilic polymer (0.1-3 wt.%), non-ionic surfactant (0.5-10 wt.%), dissolving aid (5-40 wt.%), neutralizing agent (0.2-3 wt.%) and water (50-90 wt.%).</p> <p>PREFERRED MATERIALS The hydrophilic polymer is a carboxyvinyl polymer.</p> <p>The non-ionic surfactant is sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene alkyl ether, etc.</p> <p>The dissolving aid is methyl salicylate, isopropyl myristate, diisopropyl adipate, propylene glycol dicaprylate, stearic acid diethanolamide, 2-hexyldecanol, glycerin, squalane, etc.</p> <p>The neutralizing agent is sodium hydroxide, triethanolamine, etc.</p> <p>If necessary, preservative such as methylparaben is added.</p> <p>EXAMPLE Crotamiton (2g), isopropyl myristate (10g), oleyl alcohol (5g), polyoxyethylene (20)-sorbitan monostearate (5g), methylparaben (0.1g) and propylparaben (0.1g) were added. J6223119-A+</p>

13

特許庁は知的財産部
へ御返却願います。

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-223118

⑮ Int.Cl.⁴
A 61 K 31/44
9/06

識別記号
A B E
庁内整理番号
7252-4C
K-6742-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 外用クリーム組成物

⑯ 特 願 昭61-55817

⑰ 出 願 昭61(1986)3月12日

⑱ 発 明 者 中 川 晃 鳥栖市藤木町970の11

⑲ 発 明 者 宮 田 悟 鳥栖市西田町103

⑳ 出 願 人 久光製薬株式会社 鳥栖市田代大官町408番地

明細書

1. 発明の名称

外用クリーム組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 有効成分としてイブプロフェンビコノール、
基剤として親水性ポリマー、非イオン性界面
活性剤、油状物質、pH調節剤及び水からなる
外用クリーム組成物。

(2) 有効成分としてイブプロフェンビコノール
0.1～6重量%、基剤として親水性ポリマー
0.1～5重量%、非イオン性界面活性剤 0.5
～10重量%、油状物質 3～40重量%、pH調節
剤0.05～3重量%及び水65～95重量%を含有
する特許請求の範囲第1項記載の外用クリー
ム組成物。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

本発明は有効成分としてイブプロフェンビコノール(一般名)(化学名: 2-(P-イソブチルフェニル)プロピオン酸-2-ピリジンメチルエステル)を含有する外用クリーム組成物に関するものである。

更に詳しくは、急性湿疹、接触皮膚炎、アトピー皮膚炎、慢性湿疹、酒皰癬皮膚炎、口囲皮膚炎、带状疱疹、痤疮等の皮膚疾患の治療を目的とした外用クリーム組成物に関するものである。

(ロ) 従来の技術

有効成分であるイブプロフェンビコノールは本出願人において合成された新規化合物である。(特公昭57-42627号公報、特公昭58-26744号公報)

また、現在イブプロフェンビコノールを有効成分として製剤処方した軟膏およびクリーム製剤を、皮膚疾患を対象とした治療剤として市販するに至った。

尚、市販のクリーム製剤における製剤処方としては脂肪族高級アルコール(例えば、セチルアル

コール、ヘキサデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等)、油状物質(例えば、流動パラフィン、アイソパー®、シリコン油、スクワレン、固形パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、クロタミトン、ベンジルアルコール等)、非イオン性界面活性剤及び水より処方された製剤である。しかしながら、このクリーム製剤は特に長期経時的安定性及び熱安定性の点で満足しうるものではなく、例えば50℃以上の保存条件下では不安定で短期間で液分離又は稠度変化を生じ易い欠点を有している。更に皮膚疾患の中でも特に痤疮(ニキビ)の治療を目的とする場合、皮脂腺から出る油性または水性の分泌物との親和性が重要な要因となる。その為には基剤中における水分保持効果又は保湿効果が充分満たされていることが必要であるが、まだこれらの効果は充分満たされていないものである。

油型(o/w型)及び油中水型(w/o型)の二つのタイプが知られている。この両者はいずれも相溶しない油相と水相とを界面活性剤の存在下に分散、乳化したもので、時間の経過と共に分離が生じるものである。従って、乳化液を十分に基剤中に取り込み、又物理的に安定に保持可能な基剤の配慮が不充分であること。(b)有効成分であるイブプロフェンビコノールはエステル体で、しかも非常に高脂溶性を有する油状物質であり、基剤との相溶性、その中でも特に水との相溶性に問題があること。(c)ワックス又は白色ワセリン等の炭化水素系の基剤を多量配合していること。

以上の点が上記の(1)~(8)の要件の障害になっているものと察せられる。

そこで、上記(1)~(8)の要件を十分に満足しうるクリーム製剤を製剤上から種々検討したところ、従来の当該基剤成分であるワセリン又は白色ワセリンを配合することなく、しかも高級溶性の有効成分と基剤、特に水との分散、乳化した溶液を充分に取り込み、又物理的に安定に保持し、且つ水

(a) 発明が解決しようとする問題点

本発明者らは、公知の該有効成分配合クリーム製剤が、

- (1) 製剤上の長期経時的安定性
- (2) 製剤上の熱安定性
- (3) 経皮吸収性
- (4) 使用感(のび、べたつきまたはかわき等)
- (5) 薬効の持続性
- (6) 薬効の速効性
- (7) 基剤からの有効成分放出性
- (8) 水分保持能力又は水分保湿能力

等において満足しうるクリーム製剤とは言い難いものであるため、この問題を解決することが本発明の次の目的である。

尚、上記公知のクリーム製剤の問題についてその原因を本発明者らは下記の通り推察している。即ち、その原因とはクリーム基剤そのものに起因するものと判断される。

更に詳細に説明すると、公知のクリーム基剤として、(a)一般に、クリーム製剤処方として、水中

分を多量含有でき、保湿能力を有する基剤を見出し、本発明の新規組成によるクリーム製剤処方を完成したのである。

本願発明は親水性ポリマー、非イオン性界面活性剤、油状物質、pH調節剤及び水からなるクリーム基剤に有効成分のイブプロフェンビコノールを配合したところの新規組成よりなり、従来のクリーム製剤が具備した前述の欠点を克服したものである。

特に、その中でも本願発明のクリーム製剤は、基剤として親水性ポリマーを配合することにより、製剤における液分離又は稠度変化を生ずることなく、著しく熱安定性に優れた製剤となすことができる。又、充分な水分保持及び保湿能力を具備し、皮膚疾患の治療効果をより以上促進させるものである。

尚、本発明のクリーム製剤及びその配合組成は全く文献未載の新規知見であり、本発明者らの鋭意研究の結果、初めて見出されたものである。

(二) 問題点を解決するための手段

本発明は有効成分としてイブプロフェンビコノールをクリーム基剤中に含有せしめてなる外用クリーム組成物に関するものである。

以下に本発明を詳細に説明する。

有効成分のイブプロフェンビコノールは、クリーム製剤の全体量中 0.1～6 重量%、好ましくは 0.5～3 重量%配合される。

また本発明のクリーム基剤としては、当有効成分を製剤的に安定に保持し、かつ経皮適用にあたっては有効成分を充分に放出可能なクリーム基剤が選択され、これらの基剤は親水性ポリマー、非イオン性界面活性剤、油状物質、pH調節剤および水からなる配合組成物である。

また、本発明の配合組成比として、親水性ポリマー 0.1～5 重量%、非イオン性界面活性剤 0.5～10 重量%、油状物質 3～40 重量%、pH調節剤 0.05～3 重量%および水 65～95 重量%からなる。

クリーム基剤中に有効成分のイブプロフェンビコノールが 0.1～6 重量%配合された製剤に関する

ものである。

次に本発明の基剤成分について、更に具体的に説明する。

親水性ポリマーとしては、カルボキシビニルポリマー（例えば、グッドリッチケミカル社製のカーボポール 934、941 あるいは和光純薬社製のハイビス和光 103、104、105 等）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等が挙げられるが、その中でもカルボキシビニルポリマーが最適である。

また、これらの親水性ポリマーは 1 種もしくは 2 種以上の配合処方でもって、クリーム剤の物理的熱安定性、稠度および使用感等の条件を充分に考慮した配合量、つまり 0.1～5 重量%、好ましくは 0.3～1.5 重量%配合するのが良い。

非イオン界面活性剤としては、エステル系の非イオン性界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪

酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。また、エーテル系の非イオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル等が挙げられる。これらの非イオン界面活性剤は 1 種もしくは 2 種以上の配合処方でもって使用されるが、特に乳化の条件を充分考慮した HLB 値（非イオン界面活性剤分子の親水基と親油基の水-油共存系に対する相対的親和力の比）の高い界面活性剤が好ましく、その配合量は 0.5～10 重量%、好ましくは 1～3 重量%配合される。

油状物質としては、クロタミトン、ベンジルアルコール、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ハッカ油、メントール、

シリコン油、ビタミン E、炭素数 $C_4 \sim C_{14}$ のモノカルボン酸の $C_1 \sim C_3$ のアルコールエステル（例えば、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル等）、あるいは炭素数 $C_4 \sim C_{10}$ のジカルボン酸の $C_1 \sim C_3$ のアルコールのジエステル（例えば、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル等）、グリセリンまたはプロピレングリコールのモノ、ジまたはトリ脂肪酸エステル（例えば、モノカプリン酸グリセリン、ジカプリン酸プロピレングリコール、トリカプリル酸グリセリン等）、あるいは高級脂肪酸エタノールアミド（例えば、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸モノエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、オレイン酸ジエタノールアミド等）、あるいは液状の高級アルコール（例えば、2-オクタリルデカノール、オレイルアルコール、2-ヘキシルデカノール等）、あるいは多

価アルコール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、あるいは室温で液状のスクワランまたは流動パラフィン、またはオリーブ油、アボカド油等の油脂等が挙げられる。尚、これらの油状物質は単独または2種以上の配合でもって使用され、製剤の熱安定性、使用感または薬効成分の経皮吸収性等を十分に考慮したうえで、3～40重量%、好ましくは5～20重量%配合される。

pH調節剤はクリーム製剤のpH値を調整するために0.05～3重量%、好ましくは0.1～0.5重量%の配合量で使用され、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩基、トリエチルアミン、アルギニン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等の有機塩基が挙げられる。尚、この中和剤はクリーム製剤のpH値が4～9の範囲になるように調整すべく添加する方が、有効成分の基剤中における安定性、基剤からの放出性、経皮吸収、あるいは皮膚刺激

性の点から最も好ましいものである。

また、必要に応じ防腐剤が配合される。例えばメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン等のパラベン類、チモール、クロルクレゾール、オルトフェニルフェノール、イソプロピルメチルフェノール等のフェノール類、安息香酸の低級アルキルエステル類、あるいはピオニン等又は通常使用される公知の防腐剤が添加される。また必要に応じ通常使用される公知の酸化防止剤又は紫外線防止剤も添加することができる。

次に本発明のクリーム製剤の製造方法について、その一例を説明する。

本発明のクリーム製剤を製造するには、まず(A)イブプロフェンビコノール、非イオン界面活性剤、油状物質を室温又は加温溶解する。

一方(B)親水性ポリマーを水に溶解し、この中に(A)の油層を加え適度な速度で攪拌しながら乳化せしめ、次いで、これにpH調節剤-水の溶液を徐々に加え、pH値が4～9の範囲内に収まるよう

調整し、均一なクリーム製剤処方になるよう攪拌することにより本発明の目的とするクリーム製剤を製造することができる。また、上記の製造法においては、(A)の油相の中に(B)の水相を加える逆の方法、あるいはpH値4～9に処方された基剤中に有効成分のイブプロフェンビコノールを最後に加える方法でも製造可能であり、製造工程の順序は特に限定されるものでなく、他の方法でもうても製造可能である。

(*) 実施例

以下に実施例を示し、本発明をより具体的に説明するが、これらの実施例にのみ限定されるものではない。

実施例1

イブプロフェンビコノール1gにカプリル酸プロピレングリコール5g、スクワラン1.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート5g、及びメチルパラベン0.2gを加え、50℃に加熱し均一に溶解した。一方、カルボキシビニ

ルポリマー1gを水75.9gに溶解した。先の油相を攪拌しながらカルボキシビニルポリマー水溶液に加え乳化した。次にこれにジイソプロパノールアミン0.4gを水10gに溶解した溶液に加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例2

イブプロフェンビコノール0.5gにカプリル酸グリセリン2g、流動パラフィン1.5g、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル1g及びピオニン0.002gを加え70℃に加熱し均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー0.5gを水84.3gに溶解した。上記油相を攪拌しながらカルボキシビニルポリマー水溶液に加え乳化した。次に、これにトリエタノールアミン0.15gを水10gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例3

イブプロフェンビコノール1gにミリスチン酸

イソプロピル 5 g、スクワラン 5 g、ポリオキシエチレン(40)モノステアレート 3 g、メチルパラベン 0.1 g、プロピルパラベン 0.1 gを加え70℃に加熱し均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー 0.7 gを水74.8 gに溶解した。上記油相を攪拌しながらカルボキシビニルポリマー水溶液に加え乳化した。次に、これにトリエタノールアミン 0.3 gを水10 gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例 4

イブプロフェンビコノール 2.5 gにミリスチン酸イソプロピル 5 g、スクワラン 10 g、プロピレングリコール 10 g、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル 2.5 g、メチルパラベン 0.1 g及びブチルパラベン 0.1 gを加え70℃に加熱して均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー 1.5 gを水57.9 gに溶解した。このカルボキシビニルポリマー水溶液を攪拌しながら先の油相に加え乳化した。次に、これにジイソプロパノールアミン

化ヒマシ油 3 g及びメチルパラベン 0.2 gを加え50℃に加熱し、均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー 0.7 g及びヒドロキシプロピルセルロース 2 gを水71.8 gに溶解した。先の油相を攪拌しながら水相に加え乳化した。次に、これにトリエタノールアミン 0.3 gを水10 gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例 7

イブプロフェンビコノール 1 gに2-オクチルデカノール 5 g、流動パラフィン 5 g、アボカド油 1.5 g、乳化ミリスチン 2 g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート 2 g、ソルビタンステアレート 0.5 g、メチルパラベン 0.1 g及びブチルパラベン 0.1 gを加え70℃に加熱し、均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー 0.8 gを水70.3 gに溶解した。先の油相を攪拌しながらカルボキシビニルポリマー水溶液に加え乳化した。次に、これにL-アルギニン

0.4 gを水10 gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例 5

イブプロフェンビコノール 5 gにカプリル酸プロピレングリコール 5 g、ミリスチン酸オクチルドデシル 5 g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート 5 g及びイソプロピルメチルフェノール 0.1 gを加え70℃に加熱して均一に溶解した。一方、カルボキシビニルポリマー 1.2 gを水68.4 gに溶解した。先の油相を攪拌しながらカルボキシビニルポリマー水溶液に加え乳化した。次に、これにジイソプロピルアミン 0.3 gを水10 gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

実施例 6

イブプロフェンビコノール 2 gにアジピン酸ジイソプロピル 2 g、スクワラン 5 g、1,3-ブチレングリコール 3 g、ポリオキシエチレン(60)硬

1.5 g及びジイソプロパノールアミン 0.2 gを水10 gに溶解した溶液を加え均一になるまで攪拌してクリーム製剤を得た。

参考例 1

イブプロフェンビコノール 3 gにポリオキシエチレン(30)セチルエーテル 2 g、グリセリンモノステアレート 3 g、流動パラフィン 5 g、ワセリン 15 g、セタノール 10 g及びメチルパラベン 0.2 gを加え80℃に加熱し溶解した。一方、水56.8 gにプロピレングリコール 5 gを加え80℃に加熱した。次に先の油相を攪拌しながら水相に加え乳化し、更に攪拌しながら室温まで冷却してクリーム製剤を得た。

試験例 1 熱安定性試験

(試験方法) : 実施例 1 及び参考例 1 のクリーム製剤約 3 gを4 ml透明試料瓶に充填密栓後、50℃及び60℃の恒温器に保存して外観変化を観察した。

(実験結果) : 実施例 1 及び参考例 1 のクリーム

製剤を50℃及び60℃に保存した時の外観変化を表1に示す。

表1 熱安定性試験

保存期間		10 日	20 日	30 日	40 日
試料	50°	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	60°	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
参考例1の クリーム製剤	50°	液分離			
	60°	液分離			

以上の試験結果で明らかな如く、本発明のクリーム製剤は長期間にわたり高温条件下で熱安定性が大変優れていることが判明した。

(イ) 発明の作用・効果

本発明のクリーム製剤は、製剤自体の物理化学的安定性、特にその中でも熱安定性に最も優れ、また水分保持効果、保湿効果、あるいは基剤からの有効成分の放出性が顕著である。しかも、基剤として使用している親水性ポリマーが皮膜形成能

力を有しているため、使用部位に対する密封療法（ODT療法）的作用及び外部からの雑菌阻止作用を発揮し、有効成分の皮膚移行性、即ち、経皮吸収効果を著しく促進させ、速効性を有する製剤として有用な効力を有する。更に、本製剤は皮膚に対するのびも良く、またべたつきもなく、しかも塗布表面上の速乾性が、使用上、大変優れているという効果も有している。また、本製剤は有効成分がエステル体で加水分解されやすい化合物にもかかわらず、本製剤処方においては、加水分解が促進されにくいという経時安定性の点で優れた特徴を有するものである。

又、本製剤は気温の変化に左右されることなく、常に安定した品質を保持し、商品価値の低下を招くことがない等の経済的効果を有するものである。

更に、本製剤は薬効成分の経皮吸収性が大変優れているため、顕著薬理効果を示し、急性湿疹、接触皮膚炎、アトピー皮膚炎、慢性湿疹、酒皸様皮膚炎、口囲皮膚炎、帯状疱疹、産瘡等の皮膚疾患の治療剤として医療上有用な製剤である。

手続補正書 (自発)

昭和 62 年 4 月 14 日

特許庁長官 黒 田 明 雄 殿

随

- (1) 明細書中、「3.発明の詳細な説明」の欄の第17頁下から第8行目の「乳化ミリスチン」とあるを、「乳化ミリスチル」と訂正する。

1. 事件の表示

昭和 61 年 特許願第 55817 号

2. 発明の名称

外用クリーム組成物

3. 補正をする者

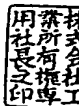
事件との関係 特許出願人

住所 佐賀県鳥栖市田代大官町 408番地 (〒841)

久光製薬株式会社

代表者 中 富 博 隆

(連絡先 電 0942-83-2101 山川秀機)



4. 補正命令の日付

自発

5. 補正の対象

明細書中、「3.発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

本願明細書中、下記の訂正を致します。

